ACADÉMIE DE PARIS

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE
NECKER - ENFANTS-MALADES

Année 1973 **THÈSE** N°

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Max DADI
né le 10-2-1947 à Gabès (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le 1973

A PROPOS D'UN CAS DE LUPUS INDUIT PAR UN ANTIEPILEPTIQUE

Président : M. R. MALLET, Professeur

ACADÉMIE DE PARIS
UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE
NECKER - ENFANTS-MALADES

Année 1973 **THÈSE** N°

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Max DADI
né le 10-2-1947 à Gabès (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le ..... 19.....

A PROPOS D'UN CAS DE LUPUS INDUIT PAR UN ANTIEPILEPTIQUE

Président : M. R. MALLET, Professeur

UNIV.
LEIDEN,
BIBL.

A Monsieur le Professeur R. MALLET,

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,

en témoignage de notre respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. RIBIERRE,

qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et nous a guidé dans
notre travail,

avec l'expression de nos sentiments
reconnaissants et respectueux.

A Messieurs les Membres de notre Jury de thèse,

qu'ils veuillent bien trouver ici
l'expression de notre reconnaissance.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549227_0022

A tous nos Maîtres des Facultés et des Hôpitaux de Paris.

Aux personnes de notre famille et à ceux de nos amis,

qui nous ont encouragé et aidé
tout au long de nos études.

A PROPOS D'UN CAS DE LUPUS INDUIT PAR UN ANTIEPILEPTIQUE

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux disséminé a longtemps été la maladie essentiellement dermatologique décrite en 1872 par KAPOSI.

En 1895, OSLER avait pressenti l'existence de formes viscérales pures. Cette individualisation allait s'affirmer par LIBMAN en 1923.

En 1941, KLEMPERER tire de ses travaux la notion de collagénose.

En 1948, après les travaux d'HAZERICK, le lupus entre dans le domaine de la médecine interne et des disciplines non-dermatologiques.

Dès lors, on est très loin du lupus classique.

En 1953, MIESCHER et DELACRETAZ (37) rapportent le premier cas de lupus induit par hydantoïne.

Depuis, de nombreux cas ont été rapportés et attribués à diverses drogues (antiépileptiques, hydralazines, I.N.H., procaïnamide...).

./.

L'individualité de ces syndromes a soulevé et soulève encore de nombreuses discussions quant à leur authenticité : S'agit-il d'un lupus latent révélé ou d'un syndrome induit ? Toujours est-il que d'un point pratique cette individualité est capitale car elle impose le retrait de la drogue incriminée et par ce fait le pronostic est en général amélioré.

D'autre part, leur étude est une voie d'abord privilégiée pour la compréhension des mécanismes auto-immunitaires et, d'une manière générale, du rôle des facteurs exogènes dans la génèse de la maladie lupique.

Dans cette thèse où nous rapportons le cas d'un enfant atteint de lupus apparemment induit par SEDANTOINAL* (méphénytoïne -, éthyl-phényl-N-méthyl-hydantoïne), on adoptera le plan suivant :

I - OBSERVATION.
II - DISCUSSIONS SUR L'AUTHENTICITE DU SYNDROME INDUIT.
III - DESCRIPTION DU SYNDROME LUPIQUE INDUIT.
  a - Historique.
  b - Fréquence.
  c - Caractères communs.
  d - Le syndrome induit proprement dit.
  e - Diagnostic.
  f - Etiopathogénie: 1) Terrain génétique ?
  2) Phénomène toxique ?
  3) Phénomènes immunitaires ?
  4) Virus ?
IV - TRAITEMENT.
V - CONCLUSIONS.

./.

I - OBSERVATION

Bernard C... est né le 6.12.1951. Sa naissance s'est passée sans problèmes (ni anoxie, ni ictère.).

A l'âge de 4 ans, il fait sa première crise d'épilepsie. Dès lors, il prend quotidiennement du GARDENAL*.

En 1957, on remplace le GARDENAL* par ORTENAL* (phénobarbital + amphétamine) + SEDANTOINAL* 0,10 g/jour (méphénytoïne -, éthyl-phényl-N-méthyl-hydantoïne). Sous ce traitement il fait une seule crise convulsive et quelques épisodes de nervosité et d'excitation jusqu'en 1964.

En août 1963, il se plaint de douleurs abdominales qui ont conduit à une appendicectomie, sans succès.

Le 4 mai 1964, il est hospitalisé au Centre Hospitalier de Moulins, dans le service du Dr. GANNE pour :

- douleurs abdominales permanentes localisées surtout dans la région hépatique et dans la région inguinale droite, seulement en position assise.

- arthralgies et myalgies erratiques et fugaces.

Les douleurs abdominales mais surtout lombaires, associées à 8 000 G.B., 86 % de polyneutrophiles et un état fébrile élevé (39° le soir) font d'abord penser à la possibilité d'une périnéphrite suppurée, mais l'examen des urines montre :

- absence de sucre et d'albumine.
- cytologie normale.
- flore nulle.

./.

Le 8 mai 1964 : VS = 86 à la première heure
Cétavlon = 47
Fibrine = 4,9g./l
Antistreptolysines = 200 U.
L.C.R. = normal.

Sérodiagnostic de Widal et Wright = négatifs

3 hémocultures sont négatives.

Au bout de quelques jours, on est frappé par l'intensité des troubles vasomoteurs des extrémités : les doigts et les orteils sont cyaniques en permanence et restent blancs longtemps après la moindre pression.
Le visage et les oreilles prennent une teinte lilas.
Arthralgies et myalgies deviennent plus vives au repos et à la mobilisation.
Cœur et poumons sont normaux.
Pas de Babinski; réflexes achilléens et rotuliens sont normaux.

Le 15 juin 1964 : E.E.G. : très importantes anomalies diffuses non spécifiques à prédominance droite; (cette prédominance existait déjà lors des examens précédents). Très nette aggravation par rapport au dernier enregistrement du 22.4.1963.

Bientôt apparaissent des troubles du comportement : l'enfant est hostile, souvent confus et obnubilé.
Il se plaint de dysurie (cytobactériologie normale) et à plusieurs reprises d'incontinence des urines et des matières.
On doit le perfuser (après dénudation) pour le nourrir, mais rapidement il présente une endovénite.

Les manifestations vasomotrices et cutanées du visage s'accentuent : on pense alors à une allergie au SEDANTOINAL* et on remplace son traitement par le GARDENAL* (et antibiotiques dans la perfusion).

La fièvre tombe, mais l'état général ne s'améliore pas et les placards érythémateux du visage s'aggravent.

./.

Ils font penser à un L.E.D. et rechercher des cellules de Hargraves. Cet examen est positif dans le sang, ce qui signe le diagnostic.

On renouvelle les examens viscéraux pour dépister une éventuelle localisation de la maladie :

- ni sucre, ni albumine dans les urines.
- cytologie toujours normale.
- E.C.G. normal.
- image pulmonaire normale en scopie et graphie.

3 questions se posaient alors :

- La corticothérapie que l'on voulait instituer, n'allait-elle pas aggraver les troubles psychiques ?
- S'agissait-il d'un L.E. secondaire à la prise de SEDANTOINAL* ?
- Ou bien, les manifestations comitiales, n'étaient-elles pas la première manifestation d'un L.E. latent jusque là ?

La solution adoptée fut de continuer le GARDENAL* en remplacement du SEDANTOINAL* et de commencer un traitement corticoïde à la dose de 2mg/kg/j.

Début juin le traitement se constituait donc ainsi :

- CORTANCYL*50mg/j.
- PENEXTICILLINE*quotidienne, puis EXTENCILLINE* tous les 15 jours.
- Potassium au repas de midi.
- GARDENAL* 0,15 g/j.

Sous l'influence de ce traitement la fièvre est tombée rapidement, l'état général et les troubles de la conscience se sont améliorés plus lentement, mais très nettement.

Le seul point inquiétant a été une ascension, pendant quelques jours, de l'urée sanguine à 0,70 g/l., une kaliémie à 6,3 mEq/l. et un sodium à 137 mEq/l. mais avec une assez bonne concentration de l'urée urinaire (14g/l.) et une bonne diurèse (2 l/j.).

./.

En diminuant le CORTANCYL* à 45 puis à 40 mg/j et en salant légèrement l'alimentation, l'urée est descendue à 0,58 g, le K. à 4,9 mEq., le sodium est passé à 140 mEq/l.

En une dizaine de jours, les placards érythémateux du visage et des oreilles se sont transformés, les troubles vasomoteurs des extrémités ont presque disparu et enfin, l'E.E.G. de contrôle du 19.6.1964 a montré une amélioration très nette : les rythmes sont beaucoup moins lents, la latéralisation n'a pas été retrouvée ; les tracés restent cependant du même type.

Le 2 juillet : - l'urée est à 0,40 g/l.
- nombreuses cellules de Hargraves dans le sang.
- au traitement on adjoint la prise de 0,10 g. de NIVAQUINE*.

Le 18 août : - VS = 7 mm. à la première heure.
- urée = 0,32 g/l.
- cytologie urinaire normale.
- toujours présence de nombreuses cellules de Hargraves dans le sang.

Le 23 septembre : son état général est excellent. Les phénomènes lupiques du visage et les troubles vasomoteurs des extrémités ont disparu. Le psychisme et le comportement sont absolument normaux. L'enfant est transformé. Le visage est légèrement cushingoïde.

L'E.E.G. du 25 septembre montre un tracé modifié par rapport au précédent : très nette amélioration du rythme de base, mais aggravation des paroxysmes comitiaux d'origine centrencéphalique.

Son traitement est alors de 15 mg de CORTANCYL*/j ; 0,10 g/j de NIVAQUINE* ; 1.200.000 U./10j d'EXTENCILLINE* ; 0,15 g/j de GARDENAL*.

./.

Reste le problème de la corticothérapie : Combien de temps et à quelle dose faut-il traiter ?

Le malade est adressé dans le service du Professeur MALLET à l'hôpital des Enfants Malades (Paris) pour avis.

BILAN D'HOSPITALISATION (du 8 octobre au 18 novembre 64)

A l'entrée :

- Bon état général - 31kg400 pour 1m 35.
- Erythrose des joues et des oreilles.
- Teinte discrètement violacée des jambes, des pieds et des mains.
- Petits mollets.
- Examens cardiaque et pulmonaire, normaux.
- Abdomen souple.
- Rate et foie non palpables.
- Pas d'adénopathies palpables.

9 octobre 1964 :

- VS = 9mm. à la première heure, 20mm. à la 2ème h.
- N.F.S. = G.R. : 4.150.000
  G.B. : 5.200 dont P.N. = 36%
  Eos = 4%
  Lympho = 54%
  Mono = 6%
  Plaquettes : 390.000
- Fibrine = 2,4 g/l.
- Cellules de Hargraves = recherche positive.
- Facteur Hazerick = positif.
- Electrophorèse = Alb = 52,9
  Alpha 1= 4,9
  Alpha 2= 10,7
  Béta = 16,3
  Gamma = 15,2
  Protides totaux : 71 g/l.

./.

- Immunoélectrophorèse =
    - augmentation modérée des Alpha 1.A globulines et de l'haptoglobuline.
    - discrète augmentation des Gamma A et Gamma G globulines.
    - très discrète augmentation des Gamma M globulines.
    - la Beta 1.A globuline est sensiblement normale.
    - l'immunserum utilisé n'a pas permis de mettre en évidence de paraprotéine.
- Absence de cryoglobuline.
- Réaction de Sia négative.
- Test de Coombs direct négatif avec :
    - réactif à prédominance antigammaglob.
    - réactif à prédominance anti-non-gamma-globulines (anticomplément).
- Recherche d'anticorps anti-nucléaires =
    1) Recherche des anticorps anti A.D.N. :
        - Réaction de précipitation négative
        - Réaction de fixation du complément négative.
        - Réaction de floculation des particules de bentonite positive jusqu'à la dilution $\frac{1}{2}$.
    2) Réaction d'agglutination des particules de latex avec nucléoprotéines positive.
    3) Recherche de facteurs anti-nucléaires par immunofluorescence positive jusqu'à la dilution de 1/100 avec intensité assez forte et aspect homogène des noyaux observés.
- Compte d'Addis = normal
- Culot urinaire = normal
- E.C.G. = Les ondes T sont un peu aplaties.
- F.O. = papille normale.
  dilatation veineuse discrète.

./.

12.10.1964 :

- B.W. négatif, Kolmer négatif, Kline négatif.
- Recherche de cellules de Hargraves positive.

13.10.1964 :

- Electrophorèse = Alb. = 58,2
  Alpha 1 = 4,1
  Alpha 2 = 9
  Beta = 14,1
  Gamma = 14,6
- Cholestérol total = 1g 85 (ester = 1,3g, rapport 0,7)
- Bilirubine indirecte = 3mg/l
  directe = 0
- S.G.P.T. = 55 U. Frankel.
- Thymol = 4

14.10.1964 :

- Hémostase normale.
- Radiographies du squelette normales (bassin : petites calcifications de la pointe du coccyx).

17.10.1964 :

- La NIVAQUINE* est remplacée par le PLAQUENIL* (1 c/j)

18.10.1964 :

- Le poignet droit devient douloureux avec limitation de la mobilisation. Il n'existe pas d'autre douleur.

19.10.1964 :

- VS : 5mm à la première h., 15mm à la deuxième h.

20.10.1964 :

- Compte d'Addis normal.

22.10.1964 :

- E.E.G. : Tracé anormal par sa polyrythmie lente et pointue, ainsi que par la présence de paroxysmes pendant l'hyperpnée et à la S.L.I.

./.

Cependant l'arthrite du poignet se précise : Il est douloureux, s'œdématie, sur sa face dorsale surtout selon la topographie de la gaine dorsale, se bloque en laissant cependant quelques mouvements possibles. On passe à 2 c./j de PLAQUENIL* (on est alors à 10 mg de CORTANCYL*/j).

26.10.1964 : VS = 18 à la 1ère h., 36 à la 2ème h.

31.10.1964 : Radiographies du poignet = pas d'anomalie radiologiquement visible.

Tandis que l'arthrite du poignet s'améliore progressivement, le malade se plaint de douleurs de l'hypochondre droit et des 2 bases, coupant la respiration. La température est à 37°7. Mais l'examen pulmonaire (clinique et radiologique) est strictement normal.

5.11.1964 : Eruption érythémateuse et vésiculeuse à l'angle externe de l'oeil droit, aux commissures labiales et à la joue gauche.

6.11.1964 : Recherche de virus (gorge- selles-vésicules) négative.

Recherche de cellules L.E. dans le sang positive.

Finalement on décide de placer le jeune Bernard en maison de repos, sous stricte surveillance médicale, car il n'est pas en mesure de faire tous les jours les kilomètres qui séparent son domicile de son école.

Lorsqu'il sort du service le 18.11.1964, son état général est satisfaisant, l'arthrite du poignet a beaucoup diminué, l'éruption vésiculeuse a disparu, la VS est à 8 mm. à la 1ère h. et 20 mm. à la 2ème h., les réactions immunologiques et la recherche de cellules de Hargraves sont encore très nettement positives.

./.

BILAN DU SEJOUR (du 29.11.1964 au 3.4.1965) AU CHATEAU DES COTES

A son entrée le traitement est le suivant :

- CORTANCYL* : 20mg. en une prise un j./2.
- Les jours sans CORTANCYL* : 1g 50 de KCL.
- PLAQUENIL* : 2c/j.
- STEROGYL* : 7 gouttes/j. /2semaines par mois.
- GARDENAL* : 2 comprimés à 5cg.
- EXTENCILLINE* : 1.200.000 U./3 semaines.

1) V.S. :

Les deux premières semaines elle oscille entre 5 et 7mm.

Les deux semaines suivantes elle oscille entre 12 et 16mm.

On passe à 30mg de CORTANCYL* un jour sur deux, dose qui sera maintenue jusqu'à sa sortie.

Le 2ème mois elle oscille entre 6 et 11mm à la 1ère h.

Le 3ème mois elle oscille entre 3 et 14mm à la 1ère h.

Le 4ème mois elle oscille entre 4 et 10mm à la 1ère h.

2) ERUPTION :

Vers le 20 février, sous 20mg de CORTANCYL*, les pommettes sont plus foncées et elles sont un peu violines. La peau desquame.

En une semaine, l'aspect de la face reprend sensiblement son état antérieur. Il apparaît de temps à autre, de petits éléments sur la face, ressemblant à un herpès et qui reposent sur une surface plus foncée de 2 à 3cm.

3) SIGNES RENAUX :

Les examens fréquents et réguliers (H.L.M., protéinurie, urée sanguine) demeurent normaux.

./.

4) SIGNES SANGUINS :

Il n'apparait pas de modifications importantes.

a) N.F.S. : les G.R. varient entre 4.000.000 et 4.500.000.
les G.B. varient entre 5.000 et 9.000.
les Plaq. varient entre 250.000 et 530.000.

b) C.R.P. : nul le 14.12.64 ; 5.1 ; 1.2 et 17.3.65.
+ le 24.2. ; 9.3 ; 23.3 ; 30.3.65.
++ le 16.2.et 2.3.65.

c) Waler Rose : 1/4 négatif le 1.12.64.
Latex : douteux le 30.11.64.
Kolmer négatif, Kline négatif.
Cétavlon : 7 U. le 17.3.65
15 U. le 23.3.65
3 U. le 30.3.65
Cuti +
Antistreptolysine: 180 le 2.12.64.

d) Les cellules L.E. sont retrouvées toutes les semaines pendant tout le séjour avec un test L.E. positif.
Phénomène Hasérick positif le 7.12.64.

5) SIGNES CARDIO-VASCULAIRES :

Le volume cardiaque demeure inchangé sur les 9 clichés pratiqués.

Les E.C.G. fait toutes les semaines, retrouvent un angle AT à 0° et une onde T aplatie en V6.

Toutes les auscultations retrouvent un premier bruit diminué à la pointe.

6) TOLERANCE DU TRAITEMENT :

Très bonne. Pas de syndrome cushingoïde.

./.

7) INCIDENTS :

Le 17.2.65 : Algies précordiales vers 7 h. du matin, assez vives au début, qui s'estompent dans la matinée.

Le 23.2.65 : Douleurs des 2 bases, prédominant la nuit, et empêchant l'enfant de dormir, sans modification notable ni du volume cardiaque, ni de l'E.C.G.

Le 3.3.65 : Douleurs sous-costales gauches évoluant par accès.

(Soins et extractions dentaires sous ERISTOPEN*, les 7.1 ; 13.1 ; 27.1 ; 3.2 ; 10.2.65).

RETOUR DANS LE SERVICE DU Pr. MALLET

3.4.65 : 37° 8

4.4.65 : 37° 7 - 37° 2

6.4.65 :-VS = 2 mm à la 1ère h., 4 mm à la 2ème h.

- Recherche de cellules de Hargraves positive.
- Electrophorèse = Alb. = 58,2
  Alpha 1 = 3,4
  Alpha 2 = 8,5
  Béta = 15,3
  Gamma = 14,6
- Culot urinaire = quelques cellules épithéliales, aucun autre élément visible.
- Compte d'Addis = normal.
- N.F.S. = G.R. = 4.730.000
  G.B. 3.600 dont P.N. = 53
  E. = 3
  L. = 30
  M. = 17
- E.C.G. = tracé normal.
- Radiographies du thorax = image thoracique normale. On note seulement l'existence de petites calcifications de la base droite et de la région hilaire droite : séquelles probables de primoinfection.

./.

7.4.65 : - E.E.G. = tracé de fond sub-normal ; activité paroxystique généralisée de type pointes polypointes ondes très importante.
Aggravation (++).
Son état physique est excellent.

On conseille de continuer le traitement selon les mêmes modalités puisqu'il est bien toléré et que, bien que tout signe clinique de L.E.D. ait disparu, que la VS soit normale, on continue à trouver des cellules L.E.

Bernard retourne chez lui et suit scrupuleusement ce traitement.

Le 26.4.65 : Recherche des cellules L.E. positive.

HOSPITALISATION DANS LE SERVICE DU Dr. GANNE POUR ICTERE:

Si cliniquement à son arrivée on avait pu se demander s'il ne s'agissait pas d'une hépatite lupique, la biologie (VS peu élevée : 14 mm à la 1ère h., absence d'hyper-gamma-globulinémie à l'électrophorèse) et l'évolution rapidement régressive sont venues infirmer cette hypothèse d'autant qu'on eut la surprise de constater qu'il n'y avait plus de cellules L.E. et que la réaction du facteur antinucléaire était négative, alors que jusque là aux examens périodiques ces deux analyses étaient positives.

Par ailleurs, il existait de nombreux cas d'hépatite virale dans la région et même un autre cas dans sa famille.

On a donc conclu à une hépatite virale épidémique.

Le 15.octobre 1965 : - Son état général est excellent.
- Il n'existe plus d'ictère.
- Thymol un peu élevé.
- Absence de cellule L.E. et de facteur antinucléaire.

./.

Novembre 1965 : Arrêt du CORTANCYL*

Le 25 avril 1965 : Absence de cellule L.E. et de facteur antinucléaire.
E.E.G. : encore quelques petits accidents paroxystiques mais dans l'ensemble, l'enregistrement est meilleur que les précédents.

Le 9 septembre 1966 : Absence de cellule L.E. et de facteur antinucléaire.
Arrêt du PLAQUENIL*.

Le 7 octobre 1966 : E.E.G. : en amélioration.

Novembre 1966 : - Seulement sous GARDENAL*.
- Va très bien.
- Thymol normal.

Le 10 février 1965 : Présence de facteurs antinucléaires.
Donc après 5 mois d'arrêt de PLAQUENIL*, on retrouve des facteurs antinucléaires.
On reprend le PLAQUENIL* à la même dose (2 comp./j).

Le 17 avril 1967 : - Absence de cellule L.E.
- Présence de facteurs antinucléaires.
- Traitement inchangé.

Le 22 juillet 1968 : - Absence de cellule L.E.
- Absence de facteur antinucléaire.
- Traitement inchangé.

Le 10 janvier 1969 : - Absence de cellule L.E.
- Absence de facteur antinucléaire.
- Traitement inchangé.
- Se plaint de la vue : on lui prescrit de consulter un ophtalmologiste.
- En raison de douleurs sacro-lombaires, une radiographie de la colonne lombaire est pratiquée et montre une épiphysite de L1-L2-L3-L4.

./.

Le 1er août 1969 : - N'a pas consulté d'ophtalmologiste
- Bon état général
- Absence de cellule L.E.
- Absence de facteur antinucléaire.
- V.S = 1mm à la première heure.
- N.F.S. : G.R. = 5.300.000
G.B. = 4.600 dont PN =54%
EO = 6%
Plaquettes = 180.000
- Ni sucre, ni albumine dans les urines.
- E.E.G. = Rythme de base un peu lent, quelques accidents paroxystiques. Amélioration par rapport aux tracés précédents.
- Même traitement.

Le 16 octobre 1970 : N.F.S. : G.R. = 5.400.000
G.B. = 7.800 dont PN =57%
EO = 2%
Plaquettes = 300.000
- Ni sucre, ni albumine dans les urines.
- Bon état général.

Le 22 avril 1970 : Arrêt du PLAQUENIL*

Le 22 juillet 1970 : N.F.S. = normale
- Absence de cellule L.E.
- Absence de facteur antinucléaire.

Le 26 décembre 1970 : V.S. = 1mm à la 1ère heure.
- N.F.S. = normale.
- Absence de cellule L.E.
- Absence de facteur antinucléaire
- Bon état général.

./.

EN RESUME

Il s'agit d'un garçon, né le 6 décembre 1951 (naissance normale). A l'âge de 4ans, il fait sa première crise d'épilepsie et on lui prescrit du GARDENAL*.

En 1957, on remplace le GARDENAL* par ORTENAL* (phénobarbital + amphétamine) et SEDANTOINAL* 0,10g/j.

En août 1963, apparaissent des douleurs abdominales qui imposent une appendicectomie, sans succès.

En mai 1964, il est hospitalisé pour douleurs abdominales permanentes, arthralgies et myalgies.
La V.S. est alors à 86mm à la première heure.
Rapidement apparaissent des troubles vasomoteurs des extrémités et une teinte lilas du visage et des oreilles.

Pensant à une allergie, on supprime le SEDANTOINAL* que l'on remplace par le GARDENAL*. Mais devant l'aggravation de l'état général et l'accentuation des placards érythémateux du visage, on pense à un L.E.D. : la recherche des cellules de Hargraves est positive.

On commence donc, début juin, la corticothérapie (2mg/kg/j.) qui entraîne une amélioration clinique rapide.

Début juillet 1964 : on associe la NIVAQUINE* au traitement corticoïde.

Le 18 octobre 1964 : apparaît une arthrite du poignet qui durera 3 semaines environ.

En septembre 1964, l'enfant fait un ictère rapidement régressif évoquant une hépatite lupique, mais il s'agit en fait d'une hépatite virale épidémique.
Pour la première fois, les recherches de cellule L.E. et de facteur antinucléaire sont négatifs.

Le CORTANCYL* est arrêté définitivement en novembre 1965.

Le Plaquenil est poursuivi à la dose de 10mg/j. jusqu'en septembre 1966.

./.

Le 10 février 1967 : absence de cellule L.E. mais présence de facteurs antinucléaires. On reprend le Plaquenil (2 comp./j.) .

Ce traitement est poursuivi jusqu'au 22 avril 1970. Depuis septembre : Absence de cellule L.E. et de facteur antinucléaire.

La guérison semble se maintenir depuis cette date.

———

./.

II.- DICUSSIONS SUR L'AUTHENTICITE DU SYNDROME INDUIT

On sait que les stéroïdes peuvent démasquer une tuberculose inactive ou un diabète latent, que la Primaquine peut provoquer une anémie hémolytique et révéler un déficit en G.6.P.D. etc...

Dans notre cas s'agit-il réellement d'un syndrome induit par le SEDANTOINAL* ou bien d'un lupus latent révélé par ce traitement? C'est en fait la question qui se pose à propos de tous les cas de syndromes lupiques induits rapportés dans la littérature.

On sait en effet :

- que le nombre des L.E.D. frustes, est fréquent.

- que l'épilepsie peut en être la première manifestation clinique.

- que ces formes latentes ou les formes à très longues rémissions, sont susceptibles d'être réveillées par des facteurs déclenchants (certains médicaments, soleil...).

Mais des arguments plaident contre cette hypothèse, en particulier :

- L'intervalle parfois très long entre la première crise d'épilepsie et le début du syndrome lupique (9 ans dans notre observation).

- La longue durée de la période qui sépare la première prise de la drogue de l'apparition des premiers signes de lupus (3 à 6 mois en général -(13)- , 6 à 7 ans dans notre observation.) ce qui n'est pas habituellement dans les différents exemples de maladies révélées par des médicaments (exemples plus haut).

./.

- La régression fréquente du syndrome lupique après l'arrêt de la drogue incriminée.

- Le pronostic en général favorable de ces cas, ce qui n'est pas habituel dans les L.E.D. primitifs.

- La reproduction expérimentale de la cellule de Hargraves par l'Hydralazine.

On voit donc que l'authenticité de ces syndromes induits est fortement suggérée par ces différentes constatations, mais que la certitude ne pourra venir que de la recherche systématique et répétée des cellules L.E. chez tout épileptique et de la compréhension de la physiopathologie de cette maladie.

./.

III - DESCRIPTION DU SYNDROME LUPIQUE INDUIT.

a- Historique :

Depuis 20 ans, de nombreux cas de L.E.D. induits par les antiépileptiques ont été rapportés.

C'est MIESCHER et DELACRETAZ -(37)- qui en 1953 ont rapporté le premier cas d'hypersensibilité à un anticonvulsivant (Hydantoïne) avec phénomène L.E. positif.

En 1957, RUPPLI et VOSSEN -(43)- ; puis LINDQUIST -(32)- qui présente deux observations et retrouve dans la littérature d'autres cas semblables où le diagnostic de lupus induit n'avait pas été envisagé, viennent à leur tour enrichir ce nouveau chapitre.

SHULMAN et HARVEY en 1960 -(46)- , RALLISON en 1961 -(42)-, BENTON en 1962 -(7)-, publient leur expérience sur ce sujet.

En 1963, JERRY et JACOBS -(26)-, sur leurs 35 cas de L.E.D. chez l'enfant, trouvent 7 cas apparemment induits.

En 1964, HOLLEY -(24)- étudiant les antécédents familiaux de ses malades atteints de L.E.D. induit, trouve une prédisposition familiale.

./.

Au total, sur tous les cas de lupus induits rapportés un peu moins de 10% eurent une évolution fatale.

Les différentes drogues rendues responsables furent :

- La méthylphényléthylhydantoïne (= SEDANTOINAL*), la triméthadione, la diphénylhydantoïne.

Mais les anticonvulsivants ne sont pas les seuls incriminés.

L'Hydralazine -(1)- -(2)- -(3)- -(48)- l'a été à la même époque par :

- MORROW, SCHROEDER et PERRY en 1953 -(39)-
- DUSTAN, TAYLOR, CORCORAN et PAGE en 1954 -(18)- puis par ALARCON SEGOVIA, WORTHINGTON, WARD et WAKIM en 1965 -(1)-.

Les antituberculeux -(12)- -(34)- -(55)-, (I.N.H. surtout) par:

- BICKERS en 1961 -(9)-
- ZINGALE, MINZER, ROSENBERG et LEE en 1963 -(55)-
- CANNAT et SELIGMANN en 1966 qui montrent que chez 20% des malades traités par l'I.N.H. depuis plus de 3 mois, il existe des anticorps antinucléaires, avec parfois des signes cliniques et biologiques de maladie lupoïde.

La Procaïnamide -(50)- par LADD en 1962 -(29)-

A côté de ces drogues, il en existe un grand nombre pour lesquelles la rareté des syndromes induits et parfois le peu de solidité du diagnostic posé, ne permettent pas d'exclure à leur sujet la coïncidence ou l'accident allergique : Penicillines, Tétracyclines, aspirine, phénylbutazone, streptomycine, P.A.S. phénothiazine...

./.

b- Fréquence :

C'est un syndrome peu fréquent :

- Dans la série publiée en 1954 par DUSTAN et TAYLOR -(18)-, on relève que sur 193 Hypertensions artérielles traitées longtemps par l'Hydralazine, 13 font un lupus avec recherche des cellules L.E. positive.

- Dans la série de PERRY et H. SCHROEDER -(40)-, en 1954, sur 211 H.T.A., également traitées depuis longtemps par Hydralazine, 17 font un "collagen like syndrome" avec présence de cellules L.E.

- CANNAT et SELIGMANN ont étudié systématiquement les anticorps antinucléaires décelables par immunofluorescence (A.N.F.), les signes cliniques et les signes biologiques des personnes soumises à un traitement prolongé par l'Hydralazine, ou la Procaïnamide, ou l'Isoniazide.

Les résultats qu'ils obtiennent sont résumés dans le tableau suivant :

	HYDRALAZINE	PROCAINAMIDE	ISONIAZIDE
A.N.F.	50%	60 à 75%	20%
Signes cliniques d'alarme. (polyarthrite, fièvre .VS accélérée)	10%	10%	Inférieur à 1%
Syndrome lupique + ou- sévère	1%	1%	Très inférieur à 1°/₀₀

./.

Quant à la fréquence des lupus induits par rapport aux lupus "primitifs", on trouve chez l'enfant une statistique de JERRY et JACOBS -(26)- qui ont observé 7 cas de lupus induit sur 35 cas de lupus.

c- Caractères communs :

Le lupus induit apparaît lors de la prise prolongée de certaines drogues (déjà énumérées) avec une dose totale ingérée élevée. L'intervalle entre la première prise du médicament et le début clinique du syndrome induit varie entre quelques mois et plusieurs années : en général 3 à 6 mois.
Les tableaux réalisés sont en général moins typiques et dégradés mais :

- toutes les anomalies cliniques et biologiques présentes dans le L.E.D. primitif peuvent s'y retrouver.

- toutes les formes intermédiaires entre la simple présence d'A.N.F. et le lupus grave sont possibles. Cependant les formes graves avec atteintes viscérales et notamment rénales sont beaucoup moins fréquentes et devraient disparaître si le diagnostic de lupus induit est envisagé suffisamment tôt et le traitement institué.

- D'autre part, le pronostic général est meilleur.

./.

d- La syndrome proprement dit :

Terrain : De même que dans le L.E.D. "primitif", la femme est le plus souvent touchée, et l'on retrouve très fréquemment à l'interrogatoire des antécédents personnels ou familiaux des maladies auto-immunes (lupus - P.C.E. - R.A.A.... ou simplement arthralgies, V.S. accélérée, hypergammaglobulinémie.) -(24)- -(1)-

Tableau habituel.

Le début clinique est fait le plus souvent d'un syndrome d'alarme associant :

- polyarthrite fébrile.
- V.S. accélérée.

Dans le sang on trouve des A.N.F. et parfois des cellules L.E.

A un stade plus avancé, si le diagnostic n'est pas fait et si le traitement responsable est continué, apparaissent tout ou partie des signes suivants :

- signes cutanés (20% des cas) qui peuvent être d'emblée évocateurs.
- myalgies.
- asthénie.
- épanchements séreux (pleurésie, péricardite.)
- splénomégalie - polyadénopathie - purpura.

Du point de vue biologique, on trouve une V.S. accélérée, des A.N.F., des cellules L.E. (20 à 30% des cas) avec en plus :

- une leucopénie, qui n'a de valeur que si elle est constamment inférieure à 4000 G.B.
- une anémie modérée : normochrome, normocytaire.

./.

- une thrombopénie
- une hypergammaglobulinémie (30% des cas)
- une sérologie syphilitique faussement positive : A ce sujet Harvey a publié en 1962 une statistique portant sur la surveillance prolongée (5 à 24 ans en moyenne) de 192 sujets ayant eu une sérologie faussement positive : 7% de ces sujets développent un L.E.A.D., 22% des signes cliniques de connectivité et 43% des anomalies protidiques variées telle une hypergammaglobulinémie.

- Les signes urinaires (protéinurie) sont souvent absents.

Enfin, rarement, on arrive <u>au stade d'atteinte viscérale</u> :

- atteinte cardiaque : péricardite, surtout mais aussi endocardite et myocardite.
- et surtout atteinte rénale (glomérulonéphrite, syndrome néphrotique) qui détermine le pronostic.

<u>Evolution</u> :

- <u>non traité</u> : le malade meurt de ses lésions rénales.
- <u>traité</u> : on assiste d'abord à une disparition des symptomes aigus dus à l'inflammation (fièvre, rash, arthrite, épanchements...) en quelques heures ou jours, puis à une correction des troubles hématologiques et sérologiques (anémie, leucopénie, gammaglobulinémie, A.N.F....) en 3 à 4 semaines mais parfois quelques mois ou années, et enfin à une disparition de l'atteinte rénale en 6 à 10 semaines en moyenne dans les cas favorables.

La reprise de la drogue responsable, peut réinduire le syndrome lupique.

<u>Remarques</u> :

A côté de ce shéma typique, tout peut se voir. Notons cependant :

- Que devant toute sérologie syphilitique faussement positive, toute hypergammaglobulinémie isolée qui ne fait

./.

pas la preuve de son étiologie, toute V.S. se maintenant sans raison à des chiffres élevés on doit penser à un lupus infraclinique.

- Que le début clinique n'est pas toujours fait de polyarthrite et que celle-ci, bien que souvent présente à un moment quelconque de l'évolution, peut manquer.

- Que suivant la drogue incriminée, le syndrome induit peut présenter des caractères particuliers. C'est ainsi qu'avec les Hydantoïnes, les adénopathies parfois associées à une V.S. accélérée et une fièvre peuvent simuler une maladie de Hodgkin, la fièvre et la polyarthrite seraient moins fréquentes, les cellules L.E. sont retrouvées dans 50% des cas. Et c'est ainsi également qu'avec la Procaïnamide les signes cutanés sont plus fréquents.

- Que la drogue incriminée ne donne pas toujours d'emblée un syndrome lupique induit. Elle peut en effet avoir été responsable quelques mois ou années auparavant de manifestations cliniques isolées (rash, polyarthrite, fièvre) et transitoires comme le montrent les 2 observations très instructives tirées des 7 observations de lupus induit rapportées par JACOBS et JERRY. -(26)-

1er cas :

Enfant de race noire, né en 1946, prématuré. Première crise d'épilepsie à l'âge d'un an. Vu la première fois en 1949 : test sérologique de syphilis négatif. On le traite par phénobarbital et parfois diphénylhydantoïne, sans succès.

En 1950, on passe à la méthyl-phényl-éthyl-hydantoïne (= SEDANTOINAL*)400 mg/j.

En 1951, il développe : fièvre + polyarthrite avec examens de laboratoires négatifs et les symptomes disparaissent sans traitement en deux semaines.

./.

En 1954, à nouveau : fièvre + polyarthrite + pleurésie avec cette fois recherche des cellules L.E. positive et sérologie de syphilis positive (Nelson négatif).

8 mois plus tard, on assiste à une exarcerbation de la maladie : péricardite et tamponnade . La corticothérapie instituée entraine une rémission.

En 1956 : Rash, qui fait croire à une hypersensibilité à la sulfonamide.

Quelques mois plus tard, on lui change son traitement par diphénylhydantoïne et barbituriques. Un an plus tard on stoppe tout traitement et après 5 ans l'état général était bon, la recherche des cellules L.E. et des A.N.F. négative ; pas d'hypergammaglobulinémie mais il existait toujours une sérologie faussement positive pour la syphilis.

2ème cas :

Fille de race noire, née en 1945. Première crise d'épilepsie à l'âge d'un an. On ne sait quelle médication elle reçut.

En fin 1959 : On essaya diphénylhydantoïne qui entraine un rash allergique.

En janvier 1960 : Nouvel essai qui entraine de même un rash allergique. On l'arrêta donc à nouveau. Cependant elle continua à développer : arthralgies + amaigrissement + dyspnée avec orthopnée. Hospitalisée en avril 60, on découvre une péricardite, une protéinurie, une hypergammaglobulinémie avec cryoglobuline positive et recherche de cellules L.E. positive. On essaya à nouveau la diphérylhydantoïne et il apparait une éruption bulleuse sévère. La drogue est alors arrêtée. Une corticothérapie à 60 mg/j,diminuée progressivement à 20 mg pendant 3 semaines,eut une bonne influence.

Novembre 1960 : Albuminurie persistante.

Décembre 1961 : Examen urinaire normal.

Avril 1961 et Décembre 1961 : Recherche des cellules L.E. négative.

./.

Février 1962 : Arrêt des corticoïdes. Parfait état général.

Cependant la dernière recherche d'A.N.F. était positive et il persistait une leucopénie (traitement : primidone + méprobamate).

e - Diagnostic :

Il se confond avec celui du lupus primitif. Nous allons passer en revue les principaux signes et pour chacun d'eux voir les problèmes diagnostiques qu'ils soulèvent.

La Polyarthrite aiguë : peut faire penser à un R.A.A., d'autant qu'elle peut être associée à une péricardite. Mais on ne trouve pas d'angine ayant précédé l'atteinte articulaire, et les antistreptolysines n'ont pas eu une ascension franche. Les examens biologiques poussés confirmeront le diagnostic.

La Polyarthrite subaiguë ou chronique : Ici le diagnostic de lupus doit être systématiquement évoqué en même temps que celui de P.C.E. Mais il existe des formes intermédiaires entre ces deux affections et il est parfois impossible de trancher pour l'une ou pour l'autre, d'autant que la cellule L.E. peut être retrouvée dans certaines P.C.E. "classiques".
Cependant, on évoque parfois un L.E.A.D. devant une P.C.E. ancienne "trop viscérale", un amaigrissement trop important, un état subfébrile permanent, s'exacerbant par poussées, une protéinurie inexpliquée, une splénomégalie, une alopécie, une forte hypergammaglobulinémie. Parfois la biopsie synoviale viendra confirmer malgré tout une P.C.E.

Les manifestations pleuro-plumonaires : Il peut s'agir de surinfections, d'autant que les malades sont le plus souvent sous corticothérapie.

./.

Les localisations cardiovasculaires : la péricardite lupique peut être inaugurale et peut être à tord attribuée à un virus. On doit donc systématiquement rechercher la cellule L.E. devant toute péricardite qui ne fait pas sa preuve étant donné la fréquence relative de ces péricardites selon GONIN et coll.
Le début peut également être une myocardite, et le diagnostic erre jusqu'à ce que le tableau se complète.
Quant à l'endocardite lupique c'est essentiellement le diagnostic d'une endocardite d'Osler à hémoculture négative. Mais il faut savoir qu'une hémoculture positive n'élimine pas forcément un lupus car on sait que l'endocardite lupique peut non exceptionnellement se compliquer d'une greffe bactérienne.

Les signes neurologiques (épilepsie, troubles psychiques, exceptionnellement : radiculonévrite).peuvent longtemps laisser le diagnostic errer d'autant qu'ils peuvent inaugurer la maladie. C'est dire l'importance et l'intérêt de pratiquer systématiquement des recherches de cellules L.E. devant tout trouble neurologique isolé.

Les localisations rénales peuvent poser des problèmes diagnostiques non pas tant dans la forme révélée par une protéinurie où existe en fait tout un ensemble d'autres signes qui permettent de faire le diagnostic, que plutôt la rare forme isolée que seule une suspicion systématique permet de rattacher à sa cause. On peut l'évoquer devant un syndrome néphrotique, sans hypertension. La biopsie rénale ne résoud pas toujours le problème à moins que l'on ne trouve des inclusions cytoplasmiques de type viral dans l'endothélium des capillaires glomérulaires (voir étiopathogénie).

./.

Un peu en marge, il faut certainement rapprocher de ces syndromes lupiques induits le rhumatisme gardénalique -(11)- connu depuis 1925 (Maillard et Renard).

Il s'agit d'une complication rare des traitements prolongés par les barbituriques. Il peut survenir entre 19 jours et 25 ans après le début de ce traitement, surtout chez la femme après 30 ans. Il se manifeste par un syndrome épaule-main bilatéral, une atteinte des coudes, mains, doigts, hanches... pouvant entrainer des rétractions et des impotences fonctionnelles graves.

Le traitement consiste en la suppression du barbiturique, si possible, mais il peut être continué si nécessaire, associé à un traitement corticoïde oral et local (infiltrations) et à la Kinésithérapie.

f- Etiopathogénie :

L'étude étiopathogénique du lupus induit se confond, là encore, avec celle du L.E.D. "primitif".

En effet, elle a ouvert la porte à l'étude très enrichissante du rôle des facteurs exogènes dans la génèse du lupus et elle est une excellente voie d'abord expérimentale pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques de cette maladie encore très mystérieuse.

Il n'est pas dans notre intention de rapporter toutes les hypothèses et les données accumulées ces dernières années sur ce sujet, mais plutôt les principaux axes de recherches ainsi que les principales données expérimentales et les hypothèses qui s'y rattachent.

Actuellement 4 questions se posent :

- Terrain génétique ?
- Phénomène toxique ?
- Phénomènes immunitaires ?
- ou bien Virus ?

./.

1) Terrain génétique ?

Haserick tend à accorder aux antécédents familiaux de lupus, la même valeur diagnostique qu'aux manifestations articulaires au cours de la maladie.

Pour certains ce terrain génétique est indispensable.

ALARCON SEGOVIA et coll. (1965) -(1)-, au cours de leurs enquêtes familiales trouvent 79% d'antécédents de diathèse lupique : polyarthrite, affection thyroïdienne, néphropathie, syndrome cutané, syndrome allergique, comitialité, angéite, endocardite végétante, et 10% de P.C.E.

On retrouve parfois simplement des anomalies biologiques : V.S. accélérée, hypergammaglobulinémie, B.W. faussement positive, Waler Rose positive; recherche d'A.N.F. positive.

Etudiant 900 cas de lupus, BURCH et ROWELL -(10)- concluent que le génotype prédisposant est caractérisé par 3 allèles dominants liés à l'X et peut-être à un ou plusieurs facteurs autosomiques. Trois mutations somatiques seraient nécessaires pour activer l'affection chez un porteur sain. De telles mutations engendreraient 3 clones interdits contre lesquels devrait se développer une défense immunitaire. Pour eux, les médications responsables des syndromes lupiques induits agiraient en perturbant cette défense immunitaire.

D'autre part, un argument important en faveur du rôle du terrain génétique dans l'étiologie du lupus a été apporté par la découverte d'une race de souris, les N.Z.B. (New Zealand Black), qui développent en vieillissant une anémie hémolytique et des lésions thymiques. Les souris hybrides N.Z.B. × N.Z.W. (N.Z. White) développent une néphropathie en tout point comparable à celle rencontrée chez l'homme au cours du lupus.

./.

On trouve chez ces hybrides des anticorps circulants antiA.D.N. et des anticorps antinucléaires dans les glomérules. Ces particularités ne se retrouvent que dans ces souches.

2) Phénomène toxique ?

En effet, les drogues incriminées pourraient agir comme un toxique qui s'accumulerait dans l'organisme, ce qui expliquerait le temps de latence nécessaire avant l'apparition du syndrome lupique. Celui-ci ne se manifesterait que lorsque le toxique atteindrait un seuil d'accumulation suffisant.

Pour SIGUIER -(47)- -(48)- -(49)-, qui remarque que la plupart de ces drogues renferment un groupement diamine, chélateur du manganèse, c'est une carence en manganèse dans l'organisme qui serait responsable de la perméabilité anormale des lysosomes. Celle-ci entrainerait une libération de A.D.N.-ase qui elle-même provoquerait des mutations géniques (ALLISON et PATON 1965 -(5)-) responsables de la formation de clones interdits.

3) Phénomènes immunitaires ?

a) Les faits :

On trouve dans le sérum des malades atteints de L.E.D. toute une série d'anticorps réagissant avec les différents constituants nucléaires (antiA.D.N...) et cytoplasmiques de la cellule ainsi qu'avec différentes cellules (hématies, plaquettes...)

Le complément sérique et ses fractions sont abaissés.

En immunofluorescence, présence dans le mésangium et le long des parois capillaires glomérulaires d'IgG, de Beta1C globulines, souvent de fibrine, d'IgA et IgM rarement.

./.

- A partir de coupes de reins de sujets atteints de L.E.D. il a été possible d'obtenir par élution des anticorps antiA.D.N.
Il en est de même chez la souris N.Z.B. x N.Z.W.

- On peut induire expérimentalement chez le lapin une glomérulonéphrite par complexes solubles circulants antigènes-anticorps (DIXON 1961 -(17)-). Ces lapins immunisés par une protéine étrangère (sérum albumine de bovin) réagissent de trois façons :

- Soit on assiste à la production d'une grande quantité d'anticorps. Ces animaux développent alors souvent une glomérulonéphrite aigue mais limitée dont ils guérissent.

- Soit absence d'anticorps et de maladie visible.

- Soit production d'une quantité moindre d'anticorps et apparition de complexes solubles circulants ag-Ac, qui entrainent une néphropathie indistinguable par microscopie électronique des glomérulonéphrites membraneuses de l'homme.

Il y a donc un effet nocif du complexe circulant ag-Ac sur la membrane du glomérule, sans qu'il ait été spécifiquement dirigé contre celle-ci.

De même chez la souris N.Z.B./W on trouve des complexes circulants A.D.N.-AntiA.D.N.

Le rôle de ces complexes circulants A.D.N.-AntiADN paraît donc à peu près certain au niveau du glomérule. Il est également suspecté dans les autres localisations et notamment au niveau des articulations et du système nerveux central.

- Un lien entre allergie et lupus est souvent suggéré (par exemple l'observation rapportée pages 33-34). Ce lien passe peut-être par la présence d'A.N.F. et le rhumatisme gardénalique.

./.

b) Hypothèses :

D'après SELIGMANN -(44)-, il serait "raisonnable de penser que le désordre fondamental, dans le L.E.D., est un trouble profond du mécanisme de formation des anticorps".

"Dans presque tous les cas, en l'état actuel de nos connaissances on peut considérer que l'existence d'un syndrome auto-immun suppose une rupture de tolérance " (CANNAT- SELIGMANN).

La tolérance naturelle est la règle selon laquelle les molécules et cellules ne sont pas immunogènes pour l'organisme dont elles proviennent.

Trois théories permettent d'expliquer l'apparition d'un phénomène autoimmunitaire -(8)- :

I) Théorie de l'antigène exclus :

A la suite d'une infection, traumatisme, atteinte dégénérative (ischémie.)... peuvent apparaître, dans la circulation générale, des antigènes jusque là exclus et qui peuvent ainsi entrer en contact avec le système immunitaire et déclencher sa réaction. Cette théorie ne suffit pas à expliquer l'auto-immunisation car elle serait présente chez tout individu.

II) Théorie de l'antigène voisin :

TAN -(52)-, pour l'Hydralazine et ALARCON SEGOVIA -(3)-, pour l'Isoniazide ont montré que les nucléoprotéines solubles sont modifiées in vitro par ces drogues. Cette modification porte sur l'apparition de complexes entre la drogue et les nucléoprotéines qui ont des propriétés antigéniques.
D'autre part ALARCON SEGOVIA a démontré, chez des tuberculeux traités par Isoniazide, que les réactions obtenues par fixation du complément avec ces nucléoprotéines altérées, étaient plus fréquentes et plus précoces que celles observées avec les nucléoprotéines natives.

./.

Les syndromes lupiques induits pourraient donc être la conséquence d'un phénomène d'hypersensibilisation : la drogue agirait comme un haptène en se fixant à une nucléoprotéine et en la rendant antigénique. Les anticorps produits seraient actifs contre la nucléoprotéine altérée et la nucléoprotéine native.

Des antigènes voisins peuvent se trouver dans l'organisme dans deux circonstances :

- Soit il y a modification d'antigènes naturels de l'organisme par agents physiques, chimiques etc... (la congélation, le chauffage, la nécrose, des médicaments...).

- Soit il y a introduction dans l'organisme d'antigènes distincts mais immunologiquement voisins des antigènes propres : Par exemple l'injection de streptocoques hémolytiques A.12 fait apparaître chez l'animal des anticorps antimembrane basale glomérulaire et une glomérulonéphrite aigue; les mêmes anticorps sont actifs contre le streptocoque et les antigènes tissulaires.

Mais le phénomène autoimmunitaire, d'après cette théorie, devrait cesser lorsque disparaît l'antigène. Or dans l'exemple des syndromes lupiques induits on voit souvent la maladie continuer à évoluer après le retrait de la drogue responsable. On peut imaginer dans ces cas que la première réaction immunitaire puisse entraîner des lésions tissulaires qui amènent dans la circulation générale des antigènes exclus ou qui entraînent des modifications de la molécule antigénique, provoquant ainsi la réaction immunitaire.

La maladie serait donc auto-entretenue.

./.

III) Théorie de l'autoimmunisation par anomalie du système immunitaire.

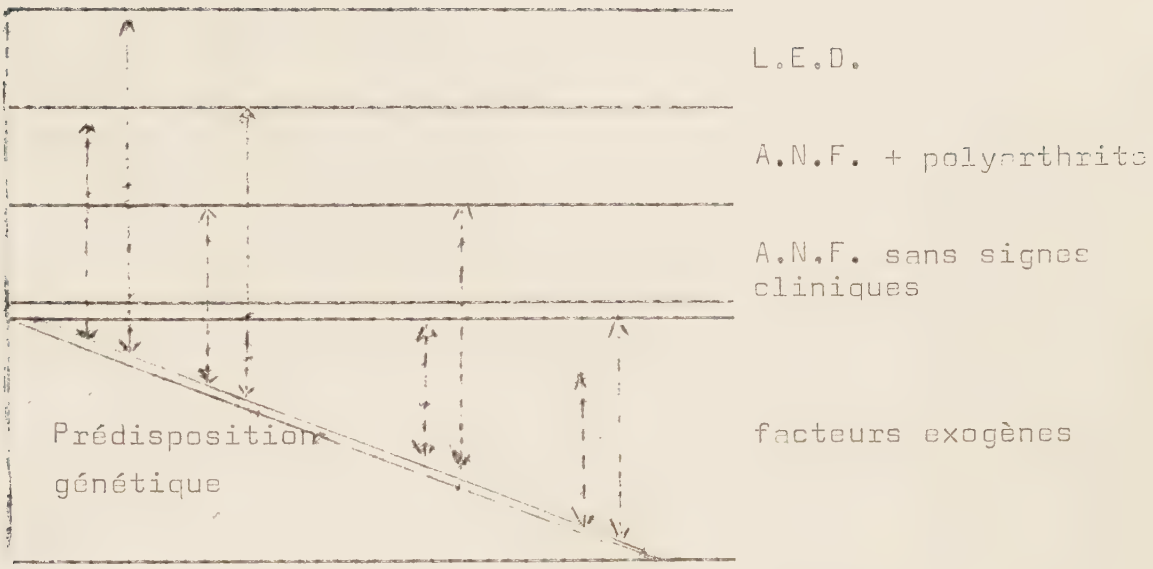
La tolérance naturelle est rompue; l'organisme ne serait plus capable de reconnaître ses propres antigènes et fabriquerait des anticorps contre eux. Dans la théorie de la sélection clonale de BURNET, de nouvelles cellules lymphoïdes capables de synthétiser des anticorps peuvent apparaître par mutation somatique; si ces anticorps correspondent à des antigènes "propres" à l'organisme, les cellules lymphoïdes mutées (clones interdits) sont éliminées par excès d'antigènes, sinon elles prolifèrent.

En cas d'anomalies du système immunitaire les clones interdits peuvent proliférer.

C'est peut-être ce qu'il se passe dans les myélomes à activité auto-anticorps où la prolifération maligne porte que sur un clone de cellules plasmocytaires, sécrétant un seul type d'immunoglobulines (paraprotéines)

Il y a quelques années, les mécanismes centraux paraissent les plus importants pour expliquer le lupus. Actuellement on pense que les mécanismes périphériques jouent un rôle très important et qu'ils s'associent aux mécanismes centraux. Deux schémas résument ces faits :

Facteurs		Mécanismes
Exogènes :	Virus Drogues Bactéries Agents physiques etc...	Périphériques : - Autoantigène exclus - Autoantigènicité par dégradation anormale - Autoantigène modifié
Endogènes	Prédisposition génétique.	Centraux - Apparition de clones interdits par mutations somatiques - Autres modifications de cellules immunologiquement compétentes



Considérations sur les rapports entre facteurs exogènes et facteurs endogènes dans l'induction d'A.N.F. et de syndromes lupiques par drogues.-(12)-

On ne peut à l'heure actuelle affirmer que l'auto-immunisation est la cause du lupus. Il peut en être une conséquence, ajouter ses effets nocifs à celui du processus inconu déclanchant et auto-entretenir ainsi la maladie.

4) Virus ?

a) Les faits :

- FRESKO a été le premier à parler de particules d'allure virale chez des lupiques. GYORKEY, en 1969, en étudiant en microscopie électronique des coupes de reins de cette catégorie de malades, découvre dans l'endothélium des capillaires glomérulaires, des inclusions cytoplasmiques ressemblant à des virus. Ces inclusions, absentes du noyau, contrairement au virus de la rougeole, ressemblent à des myxovirus. Il semble s'agir en fait de nucléocapsides sans enveloppe.

GRAUSZ, fait la même constatation chez 30 malades, mais ne trouve pas ces inclusions chez 37 malades atteints de lésions rénales diverses.

./.

Par contre, elle ont été retrouvées chez 2 malades ayant un lupus discoïde, sans lésion historénale, mais qui ont fait secondairement une atteinte rénale.
"Des inclusions de même type ont été décelées dans les lymphocytes et parfois dans les macrophages du sang périphérique de 6 malades lupiques sur 10 ; ces inclusions n'ont pas été trouvées chez 5 patients atteints d'arthrite rhumatoïde, chez 1 "overlap" L.E.D.-P.C.E., et chez 5 sujets normaux". -(6)-

NORTON, les décèle dans le cytoplasme de cellules épithéliales cutanées et musculaires.

- Des taux d'anticorps sériques élevés contre certains virus (rougeole, parainfluenza type A, mais également virus à A.R.N. et A.D.N. autre que les myxovirus), ont été observés.

- Sur une étude systématique des taux des anticorps contre divers virus, comparativement dans le L.E.D., les affections dites du collagène et chez des témoins, les taux les plus élevés sont trouvés pour tous les virus pathogènes étudiés dans le L.E.D. Par contre, les réactions furent négatives vis-à-vis de virus non pathogènes chez l'homme (virus SV 41 - virus Newcastle)
Il y aurait donc dans le L.E.D. un état d'hyperactivité immunitaire.

- Signalons également qu'en 1971, ALARCON SEGOVIA -(4)- et FISHBEIN montrent que l'antigène australie peut être détecté dans 25% des L.E.D. en testant le sérum par fixation du complément. (Mais il faut éliminer auparavant le facteur rhumatoïde qui peut le masquer).

- Chez les souris N.Z.B. et N.Z.B.xN.Z.W., des particules virales de type myxovirus sont également présentes dans les glomérules. Il semble s'agir du virus de GROSS contre lequel apparaissent des anticorps naturels, avec

./.

formation de complexes circulants solubles antigènes-anticorps, venant se déposer dans les glomérules -(l'antigène du virus de Gross a pu être retrouvé dans les capillaires glomérulaires et obtenu à partir d'éluats de coupes de reins)

-Le syndrome des N.Z.B. peut se transmettre expérimentalement à une autre souche : La greffe d'un thymus provenant d'une souris N.Z.B. nouveau né à une souris thymectomisée d'une souche normale (C.B.A.) entraine l'apparition du même syndrome. L'affection a pu être également transmise par des extraits acellulaires.

- Une vaccination précoce peut prévenir la formation d'anticorps antihématies.

b) Hypothèse :

L'hypothèse virale n'est pas encore suffisamment solide bien qu'il existe des faits la suggérant. Il faudrait dans un premier temps prouver que les particules de type viral découvertes sont bien des virus. Quoi qu'il en soit, elles ont une valeur diagnostique induscutable puisqu'elles se rencontrent dans 80 à 90% des glomérulonéphrites lupiques, dans les lymphocytes et macrophages, et peut-être pronostique puisque parfois elles peuvent précéder l'atteinte rénale.
Elles ne sont cependant pas pathognomoniques puisqu'on a pu les isoler dans les capillaires glomérulaires de certaines glomérulopathies, syndromes néphrotiques, sclérodermie, syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN, dermatomyosite, certaines arthrites rhumatoïdes; et dans les macrophages et lymphocytes de la mononucléose infectieuse, certains sujets cancéreux...

./.

IV- TRAITEMENT -(22)- -(13)- -(14)- -(27)-

La thérapeutique du lupus induit peut se résumer en 5 points :

1)- Retrait de la drogue incriminée.
2)- Corticoïdes.
3)- Antipaludéens de synthèse.
4)- Immuno-dépresseurs.
5)- Régime et hygiène de vie.

Mais avant d'envisager comment ils entrent dans le schéma thérapeutique, nous allons étudier séparément leurs caractères essentiels et les problèmes éventuels qu'ils soulèvent.

1)- Retrait de la drogue incriminée.

Il paraît logique dans la mesure où elle est rendue responsable du syndrome : on espère qu'en retirant la cause, l'effet cessera et c'est effectivement ce qu'il se passe dans la majorité des cas diagnostiqués au tout début. Mais lorsque la maladie s'est installée, ce retrait ne suffit pas, et il faut lui associer les autres moyens thérapeutiques.

Dans certains cas cependant, la drogue responsable est indispensable au malade : cela peut se voir chez certains épileptiques qui ne sont "équilibrés" que par elle. Là, certains ont préféré continuer le traitement initial en l'associant au traitement antilupique. Ils ont obtenu ainsi des rémissions cliniques, mais les anomalies biologiques (A.N.F., cellules L.E., V.S.) ont en général plus de difficultés à se normaliser.

./.

Il n'existe pas de recul, ni d'exemples suffisants pour permettre de trancher s'il faut chercher de partie pris à changer l'antiépileptique responsable et risquer de nouvelles crises épileptiques ou maintenir celui-ci et risquer peut-être une évolution grave du lupus

2) Les corticoïdes.

C'est l'élément capital et indispensable de la thérapeutique. Nous n'insisterons pas sur les risques et précautions d'emploi mais plutôt sur les problèmes qu'ils posent, à savoir :

- Quelles doses utiliser ?
- Combien de temps faut-il traiter ?

GOOD affirmait que dans son expérience personnelle, avant d'avoir institué une thérapeutique corticoïde massive, tous ses malades mourraient dans la première année (il s'agit là de L.E.D. primitif essentiellement).
Ceci a poussé de nombreux cliniciens à traiter massivement et pendant très longtemps tous les lupus.

Mais JACOBS et JERRY, en se basant sur leurs résultats encourageants (la moyenne de survie de leurs 10 patients vivants était de $7\frac{1}{2}$ ans) s'élevèrent contre cette attitude systématique et pensèrent qu'il serait plus raisonnable de traiter les malades, sans atteinte rénale, avec des doses symptomatiques de stéroïdes et en cas d'atteinte rénale, avec les doses maximum tolérées jusqu'à amélioration des résultats de laboratoire.
Aujourd'hui, il semble que l'accord se fasse sur l'attitude suivante :

./.

- Dose massive au départ (2mg/kg/j chez l'enfant).
- Diminution progressive dès la disparition des signes cliniques.
- Puis maintenir une dose suffisante afin d'obtenir la rémission des signes inflammatoires (V.S....) et continuer à réduire progressivement sous surveillance pour finalement tenter d'arrêter après la normalisation de tous les signes cliniques et biologiques et une rémission suffisamment longue.

Mais les A.N.F. et les cellules L.E. sont parfois très long à disparaître : c'est pour cela que les corticoïdes sont souvent associés avec avantages aux antipaludéens.

Dans la glomérulonéphrite lupique, la corticothérapie à très fortes doses maintenue longtemps (1 an et plus) a donné parfois des résultats inespérés, mais certains auteurs pensent qu'elle est en règle sans effet dans ce cas, et peut même parfois entraîner des aggravations, sans oublier ses effets secondaires nombreux.

Signalons en outre qu'on s'est parfois demandé si la corticothérapie ne risquait pas d'aggraver l'épilepsie existante. En fait il semble que bien au contraire elle l'améliore le plus souvent et qu'elle n'est donc pas contrindiquée dans ce cas.

3) Les antipaludéens de synthèse (A.P.S.)

Ils représentent une grande arme qui peut parfois remplacer la corticothérapie, lui servir de relais ou du moins diminuer sa posologie. Dans notre observation ils ont été capables à eux seuls de négativer les facteurs antinucléaires.

./.

Les pricipaux A.P.S. utilisés sont des dérivés de la 4 aminoquinoléine (NIVAQUINE*, PLAQUENIL*.....)

Posologie :traitement d'attaque : 4 - 6 à 8 comp/j.
traitement de consolidation: 2 à 4 comp/j.
traitement d'entretien: 1 à 2 comp/j (discutable pour certains car ne mettrait pas à l'abri des rechutes et exposerait au risque d'accumulation.)

Risques :

a) mineurs : troubles digestifs, vertiges, réactions cutanées, nervosisme, troubles de l'accommodation.
Il faut associer les vitamines B, changer d'A.P.S.

b) Kératite qui peut disparaître en quelques mois.

c) Surtout rétinopathie gravissime mais rare, c'est dire l'intérêt d'une surveillance rigoureuse ophtalmologique.

4) Les immunodépresseurs :

Ils sont indiqués lors des poussées cortico-résistantes et en cas de glomérulonéphrite lupique; mais le traitement classique doit être poursuivi.

Les résultats obtenus avec cyclophosphamide ont été positifs chez certains malades, mais qui étaient également sous corticoïdes.

./.

Cependant, dans l'ensemble, ces résultats sont peu convaincants sauf sur l'atteinte articulaire et certains paramètres de l'atteinte rénale.
Les principaux utilisés sont les agents alkylants (Caryolysine, Chloraminophène, Endoxan).

Posologie : Traitement d'attaque : Caryolysine = dose totale 1mg/kg. (en I.V)
Chloraminophène= 0,2mg/kg/j pendant 6 à 8 semaines per. os.
Endoxan= 1mg/kg/j. dose totale 8 à 15g en I.V.
Traitement de consolidation : 6 mois au moins.

5) Régime et hygiène de vie.

a) Régime : Utilisé seulement en milieu hospitalier et lors des poussées aigues, du fait de sa rigueur, il permet parfois de diminuer jusqu'à 50% la dose quotidienne de corticoïdes ou d'A.P.S. utilisée, en améliorant les signes cliniques et biologiques.

Il repose sur le fait qu'il existe au cours du L.E.A.D. un trouble du métabolisme de la tyrosine et de la phénylalanine. Il s'efforce donc d'éviter l'apport de ces acides aminés dans l'alimentation en supprimant la viande, le poisson, les laitages et les œufs et les remplace par la gélatine ou un régime de synthèse assez proche de celui conseillé dans l'oligophrénie phénylpyruvique; dans tous les cas on doit ajouter des polyvitamines et des acides aminés tels que : D.L. Tryptophane, Valine, et Méthionine.

./.

Par ailleurs le lupique doit éviter certains médicaments :

- Ceux incriminés dans les lupus induits.
- Les sulfamides, sels d'or, bismuth, pénicilline, pyramidon, sérums, vaccins.
- Ceux réputés allergisants.
- Les neuroleptiques (phénothiazines....)

b) Hygiène de vie : s'applique à tous les lupus.

- Le repos (absolu en phase aigue)
- Eviter certains stress (émotions, soleil...)

Schéma Thérapeutique :

Stade I :

Présence dans le sang d'anticorps antinucléaires décelables par immunofluorescence (A.N.F.) isolés, sans signes cliniques.

Poursuite du traitement causal, sous surveillance.

S'il existe un terrain prédisposant (antécédents personnels ou familiaux de syndromes auto-immuns), faire une recherche d'A.N.F. et de cellules L.E. tous les mois; sinon tous les 3 mois.

./.

Stade II :

Présence d'A.N.F. + syndrome clinique d'alarme (polyarthrite fébrile, V.S. accélérée) avec ou sans cellules L.E.

Arrêt du traitement causal suffit s'il est suivi d'une disparition rapide des signes cliniques.
Sinon on tombe dans le Stade III.

Stade III :

Syndrome lupique + ou - sévère.
- Arrêt du traitement causal.
- Corticoïdes + antipaludéens de synthèse.
- Régime (dans la phase aigue) + hygiène de vie.

Dans les formes corticorésistantes et dans la glomérulonéphrite lupique, on utilise les immunodépresseurs.

./.

V - CONCLUSIONS

Un syndrome lupique induit peut apparaître à la suite de la prise prolongée de certaines médications (antiépileptiques, hydralazines, isoniazide, procaïnamide...).
Nous rapportons une observation de lupus induit par le SEDANTOINAL (méphénytoïne) recueillie dans le service de M. le Professeur Robert MALLET à l'hôpital des Enfants Malades (Paris).

Le lupus induit se distingue du lupus primitif essentiellement par :

- un tableau clinique en général moins grave
- un pronostic meilleur, à condition de traiter avant toute atteinte rénale et de supprimer la drogue incriminée.

Sur le plan étiopathogénique, le lupus garde son mystère mais les recherches de ces dernières années ont permis d'apporter une lueur sur les mécanismes autoimmunitaires et dans ce sens l'étude des syndromes induits a été très utile.

La théorie virale n'est encore qu'au stade embryonnaire, mais la découverte de particules d'allure virale, revêt quoi qu'il en soit une valeur diagnostique certaine et peut-être même une valeur pronostique puisque leur présence dans les glomérules de reins histologiquement sains chez certains malades atteints de lupus, a parfois précédé l'atteinte rénale.

La théorie toxique paraît intéressante mais n'apporte pas d'explication étiopathogénique pour le lupus primitif.

Le terrain génétique, très important et peut-être indispensable à la génèse de la maladie lupique, agirait en lésant la qualité du système immunitaire et ainsi une rupture de la tolérance naturelle pourrait être plus ou moins facilement provoquée par des agents exogènes (drogues,virus..)

./.

Sur le plan pratique, un certain nombre de conclusions s'imposent :

- Sans entrer dans la routine des examens systématiques, comme c'est le cas aux Etats-Unis, la recherche des cellules L.E. devrait tout au moins être plus facilement et plus souvent prescrite.

- Il faudrait en tout cas faire des recherches de cellules L.E. chez tout épileptique (les premières années) afin de diagnostiquer tôt un lupus débutant et permettre de les différencier des lupus induits.

- Chez tout malade sous traitement prolongé par l'une des médications susceptibles d'induire un syndrome lupique, la recherche de cellules L.E. s'impose et à plus forte raison s'il présente des signes d'alarme tels que polyarthrite, fièvre, VS accélérée.

- Inversement, chez tout malade présentant un L.E.D. confirmé, il faut suspecter un syndrome induit s'il est sous traitement prolongé par l'une des drogues déjà citée et supprimer cette drogue.

Dans ces conditions, un diagnostic plus précoce et un traitement mieux adapté permettrait d'améliorer encore le pronostic des lupus induits.

./.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1- D. ALARCON SEGOVIA, J.W. WORTHINGTON, L. WARD, K.G. WAKIM
Lupus diathesis and the hydralazine syndrome.
New Engl. J. Med. , 272, 472, 1965

2- D. ALARCON SEGOVIA, J.W. WORTHINGTON, L. WARD, K.G. WAKIM
Clinical and experimental studies on the hydralazine syndrome and its relationship to S.L.E.
Medicine , 46.I, 1967

3- D. ALARCON SEGOVIA, V.M. BETANCOURT
Antibodies to nucleoprotein and the hydralazide altered soluble nucleoprotein in tuberculous patients receiving isoniazid.
Clin. Exp. Immunolo. , 5. 429, 1969

4- D. ALARCON SEGOVIA
Viral agents in lupus erythematosis.
Rev. Invest. Clin. , 23. 39, 1971

5- A.C. ALLISON, J.R. PATON
Lesions des chromosomes par activation d'enzymes lysosomiques.
Nature. , 207, 1173, 1965

./.

6- J. BARIETY, B. AMOR, A. KAHAN, J.L. BALAFREJ, DELBARRE
Ultrastructural anomalies in mononuclear cells of peripheral blood in S.L.E. presence of virus-like inclusions.
Rev. Eur. Ed. Clin. et biol. , 16. 715, 1971

7- BENTON et al.
S.L.E. occuring during anticonvulsive drug therapy.
J.A.M.A. , 180. 115, 1962

8- R. BERTHAUX et R. MOULIAS
Le concept d'auto-immunité.
Revue du Prat. , 21.22. 3267, 1971

9- BICKERS
Hypersensitivity reaction to antituberculous drug, with hepatitis, lupus phenomenon, and myocardial infarction.
N. Engl. J.Med. , 265. 131, 1961

10- P.R.J. BURCH, N.R. ROWELL
S.L.E. Etiological aspects.
Amer. J.Med. , 38, 793, 1965

11- J.P. CAMUS et D. PAUL
Rhumatisme gardénalique.
Revue du Prat. , 30bis, 1963. , 1972

./.

12- A. CANNAT

Anticorps antinucléaires et syndromes lupiques au cours des traitements par l'isoniazide.
Bull. Mem. Soc. Med. Passy. , 36.45., 1970

13- A. CANNAT

Les syndromes lupiques induits ou déclenchés par les drogues.
Entretiens de Bichat. Exp. Sc. Franç. Ed. 229, 1972.

14- A. CANNAT

Les syndromes lupiques induits ou déclenchés par des drogues.
Vie Médicale. , 54. 3. 300, 1973

15- C.D. COOK et al.

S.L.E.
Pediatrics. , 26. 570. , 1960

16- DEBEYRE, DRUET, GRONNEAU

Les syndromes lupoïdes d'origine médicamenteuse.
Actual. Rhum. L'Expansion-Paris. , 1966

17- F.J. DIXON, J.D. FELDMAN, J.J. VASQUEZ

Experimental glomerulonephritis : the pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis.
J. Exp. Med. , 113. 889. , 1961

./.

18- DUSTAN, TAYLOR, CORCORAN
Rheumatic and febrile syndrome during prolonged hydralazine treatment.
J.A.M.A. , 154. 23. , 1954

19- A. FABRE et coll.
L.E.D. apparu au cours d'un traitement par diphenylhydantoïne et phenobarbital. Problèmes diagnostiques et thérapeutiques.
Thérapeutique. , 45. 809. , Oct.1969

20- R.A. GOOD et al.
Diffuse connective tissue diseases in childhood.
J. Lancet. , 81. 192. , 1961

21- P. GRENET et J. BADOUAL
Maladies autoimmunes induites par anticonvulsivants.
Med. Pratic. , 404. 90. , Oct.1970

22- C. GRUPPER et G.A.G. MARCEL
Traitement du L.E.A.D.
Revue du Prat. , 15. 19. 2585. , 1965

23- B.J. HELYER and J.B. HOWIE
Renal disease associated with positive L.E. tests in a crossbred strain of mice.
Nature (London). , 197. , 1963

./.

24- H.L. HOLLEY
Evidence for predisposition to rheumatic disease in families of patients developping drug induced S.L.E.
Arthr. and Rheum. , 715. 684. , 1964

25- A. HOPPELER, F. DENIS, G. CREUSOT, J.P. CONVARD
L.E.D. typique secondaire à un traitement anticomitial chez un enfant.
Jour. des Agreg. , 3.3. 169. , Mars 1970

26- C. JERRY, M.D. JACOBS
S.L.E. in childhood.
Report of 35 cases, with discussion of 7 apparently induced by anticonvulsant medication, and of prognosis and treatment.
Pediatrics. Springfield. , 32.2. 257. , August 1963

27- M.F. KAHN, C. RAMBOUTS, SEZE
Traitement de L.E.D. par les immunodepresseurs. Résultats de notre expérience et revue de la littérature.
Sem. des Hop. Paris. , 47.435.445. , 1971

28- M.F. KAHN
Le L.E.D. possibilités et limites du traitement.
Nouv. Presse Med. , 1. 849. , 1972

29- A.T. LADD
Procaïnamide induced S.L.E.
New Engl. J. Med. , 267. 1357. , 1962

./.

30- P. LAMBERT and F.J. DIXON
Pathogenesis of the glomerulonephritis of N.Z.B./W mice.
J. Exp. Med. , 127.507. , 1968

31- LEVINE
L.E. and anticonvulsivants.
Pediatrics Springfield. , 33. 1. 144. , 1964

32- LINDQUIST
S.L.E., after administration of Mesantoïn.
Acta. Med. Scandina. , 158. 131. , 1957

33- G.A.G. MARCEL
Les lupus iatrogènes. Théorie pathogénique générale du L.E. dans le cadre des lysosomes.
Thèse. (Paris). n°313. , 1957

34- MASEL
A lupus like reaction to anti-tuberculosis drugs.
Med. J. of Austral. , 54. 738. , 1957

35- R.C. MELLORS, AOKIT and R. HUEBNER
Further implication of murine leukemia-like virus in disorders of N.Z.B. mice.
J. Exp. Med. , 129.1045. , 1969

36- J.P. MERY, KREIS, M. de MONTERA, MOREL, MAROGERL.
Remarquable régression des lésions histologiques dans une forme très grave de glomérulonéphrite.
J. Urol. Nephrol. , 74. 1028. 1032. , 1968

./.

37- P. MIESCHER and DELACRETAZ
Demonstration of a positive L.E. cell. phenomenon in two cases of drug hypersensitivity.
Schweiz. Med. Woch. , 83. 536. , 1953

38- MOREL et coll.
Etude immunohistochimique de 29 biopsies rénales faites au cours du L.E.D.
J. Urol. Nephrol. , 77. 367. , 1971

39- MORROW, SCHROEDER, PERRY
Studies on contral of hypertension by hephese. Toxic reactions and side-effects.
Circulation. , 8. 829. , 1963

40- M. PERRY, H. SCHROEDER
Syndrome simulating collagen disease caused by hydralazine.
J.A.M.A. , 154. 670. , 1954

41- L.D. PETZ, G.C. SHARP, N.R. COOPER, W.S. IRWIN.
Serum and cerebral spinal fluid complement and serum antibodies in S.L.E.
Medicine (Baltimore) , 50. 259/275. , 1971

42- M.L. RALLISON et al.
L.E. and Stevens Johnson syndrome after anticonvulsivant treatment.
Am. Jour. Dis. Child. , 101. 725. , 1961

./.

43- H. RUPPLI and R. VOSSEN
Neben wirkung der hydantoïn körpertherapie unter dem bilde einer visceralen lupus erythematosus.
Schweiz. Med. Woch. , 87. 1555. , 1957

44- SELIGMANN et A. CANNAT
Syndrome autoimmunitaires en clinique humaine.
Ann. Inst. Past. , 118. 485. , 1970

45- M. SELIGMANN
L'importance des complexes immuns en pathologie.
Presse Médicale. , 79. 2413/2414. , 1971

46- L.E. SHULMAN and A. Mc G. HARVEY
The nature of drug induced S.L.E.
Arthr. and Rheum. , 3. 464. , 1960

47- F. SIGUIER, BETOURNE, KAHU
Etude du lupus hydralazinique.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris. , 73.992. , 1957

48- F. SIGUIER, BETOURNE, BONNET de La TOUR
Le L.E. hydralazique
Sem. des Hop. Paris. , 34.773. , 18 Mars 1958

49- F. SIGUIER
Lupus iatrogénique.
Rev. Med. , 12. 131/136. , 18 Janv. 1971

./.

50- H.S. SONFORD, A.K. MICHAELSON, M.M. HALPERN
Procaïnamide induced L.E. syndrome
Dis. Chest. , 51. 172. , 1967

51- A.D. STEINBERG, H.B. KALTREIDER, P.J. STAPLES,
E.J. GOETZL, N. TALAL, J.L. DECKER,
Cyclophosphamide in L.E. . A controled study.
Arthr. Rheum. , 14. 639/645 , 1971

52- E.M. TAN
The influence of hydralazine on nuclear antigen-antibody reaction.
Arthr. Rheum. , 11. 515. , 1968

53- N. TALAL
Immunologic and viral factors in pathogenesis of S.L.E.
Arthr. Rheum. , 13. 887/894 , 1970

54- K.R. WILLSKE, L.E. SHABIT, R.F. WILLKENS, J.L. BECKER
Findings suggestive of S.L.E. in subjects on chronic anticonvulsivant therapy.
Arthr. Rheum. , 8. 260. , 1965

55- S.B. ZINGALE, L. MINZER, B. ROSENBERG, S.L. LEE
Drug induced lupus-like syndrome following antituberculous therapy.
Arch. Inter. Med. (Chicago). , 112. 63. , 1963

./.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR DE L'ACADEMIE DE PARIS

LE DOYEN DE L'UNIVERSITE RENE DESCARTES